

THESIS

MUNICH

1965

LANE MEDICAL LIBRARY
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR DRIVE
PALO ALTO, CALIF.

Eine neue Methode zur Aufzeichnung
einer Schmerzwellen und deren Änderung
nach der Gabe von Analgetica

von

KARL BIRNBERGER

München 1965

AUS DER II. MEDIZINISCHEN KLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor: Professor Dr.med., Dr.phil. G. Bodechtel

EINE NEUE METHODE ZUR AUFZEICHNUNG EINER SCHMERZSCHWELLE
UND DEREN ÄNDERUNG NACH DER GABE VON ANALGETICA

INAUGURAL - DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig - Maximilians - Universität zu München

vorgelegt von

KARL BIRNBERGER

aus

MÜNCHEN

1 9 6 5

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter: Professor Dr. A. Struppler

Mitberichterstatter: Professor Dr. G. Bodechtel

Dekan: Professor Dr. R. Zenker

Tag der mündlichen Prüfung: 7. 12. 1965

Mikrokopie GmbH · München 22 · Bruderstraße 9

Inhaltsverzeichnis

Einleitung

I. Das Leib-Seele-Problem Schmerz

II. Zur Physiologie der Nociception und zur Methodik.

1. Die Schmerzrezeptoren

2. Die Elektrophysiologie der Haut

3. Die Methodik

III. Die durchgeführten Versuche und ihre Ergebnisse.

IV. Diskussion.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Einleitung:

Erhält man die Gelegenheit, an einem interessanten Thema zu arbeiten und ist die nötige experimentelle Anordnung relativ einfach - beides gilt für unsere Arbeit -, so ist man versucht, gleich mit dem Experiment zu beginnen. So machte ich es auch, doch die Ergebnisse waren recht unbefriedigend. Auf der Suche nach Fehlerquellen begann ich die Neurophysiologie des Schmerzes zu studieren, dann die sehr zahlreichen Versuche, die schon zur Schmerzmessung gemacht worden waren, schließlich auch die Pharmakologie der verwendeten Testanalgetica. Einiges wurde bei den nächsten Versuchen besser, anderes blieb unklar. Da vieles darauf deutete, daß der Grund mancher Unklarheit eher auf der psychischen Seite des Schmerzproblems zu suchen sei, kam ich schließlich zu psychologischen und philosophischen Arbeiten über den Schmerz. Für die jetzige Darstellung scheint die umgekehrte Reihenfolge geeigneter: Zuerst soll kurz und nur soweit, als es für die Deutung der Versuche notwendig erscheint, über das Leib-Seele-Problem Schmerz berichtet werden, dann über die Neurophysiologie des Schmerzes, soweit sie bis heute bekannt ist. Es werden dann die durchgeführten Experimente und ihre Ergebnisse beschrieben. Schließlich wird versucht, die Möglichkeiten und Grenzen dieser Methode und darüber hinaus der experimentellen Schmerzmessung zu diskutieren. Herrn Professor Struppler möchte ich für die Überlassung des interessanten Themas und für seine vielfältige, weit über den Rahmen dieser Arbeit hinaus reichende Hilfe herzlich danken.

I. Das Leib-Seele-Problem. Schmerz:

Wie die Experimente mit schmerzlos aufgezogenen Tieren zeigen, gehört der Schmerz nicht zu den angeborenen Empfindungen, doch wir erwerben die Fähigkeit, Schmerz zu empfinden, anscheinend sehr schnell und von da an beeinflußt und bestimmt er unser Leben in vielfältiger Weise. Gerade weil Schmerz eine universelle menschliche Erfahrung ist, bezeichnet dieses Wort einen weiten Bereich von Empfindungen und die Beurteilung seines Wertes schwankt zwischen der Leibniz'schen Anerkennung als "hilfreiche Lehre" oder "Erziehungsmittel" und der Verdammung als "Hauptfeind menschlichen Glücks" bei Schopenhauer oder dem Chirurgen Leriche, der seiner Abneigung fast den gleichen Ausdruck verlieh. Es scheint daher nützlich, das Wesen dessen zuerst zu klären, womit hier Versuche angestellt werden, bevor noch die Experimente selbst beschrieben werden.

In dieser Arbeit soll geprüft werden, ob es möglich ist, mit der zu schildernden Methode auf die Frage nach der Wirksamkeit von Analgetica quantitative Antworten zu geben. Dabei wird diese Arbeit als einer der vielen Versuche aufgefaßt, eine Messung der durch Pharmaca herbeigeführten Änderung subjektiver Empfindungen zu ermöglichen. Die meisten dieser Versuche sind bisher auf dem Gebiet des Schmerzes durchgeführt worden. Nun hat unglücklicherweise jedermann eine recht klare Vorstellung davon, was er unter Schmerz zu verstehen hat, doch "..... let a sufferer try to describe a pain in the head to a doctor and language runs at once dry ..." (V. Woolf). Aber nicht nur dem Leidenden geht es offensichtlich so, auch in der neurophysiologischen Literatur zum Thema Schmerz finden sich kaum Definitionsversuche. Das ist bei Arbeiten etwa über die Schmerzrezeptoren oder Leitungsgeschwindigkeiten auch nicht weiter schlimm, aber es wird sehr hinderlich bei Experimenten wie den hier geschilderten, wo es um qualitative und quantitative Änderungen des Schmerzgefühls geht, wo die Frage beantwortet werden soll, wann ein elektrischer oder thermischer Reiz zum Schmerz wird oder wie groß die psychische Reaktion auf solche "neutralen" Testreize ist. Die Beantwortung solcher Fragen wird auch hier

höchstens stückweise gelingen, aber bei jedem Leib-Seele-Problem müssen sich naturwissenschaftliche Untersuchungen und philosophisch-psychologische Überlegungen verbinden, um dem Problem gerecht zu werden. Das soll durch diese allgemeine Einführung versucht werden, um Fehler und Irrtümer bei den Versuchen und deren Auswertung zu vermeiden. Es hat in den vergangenen Jahrzehnten nicht an geistreichen Apparaten zur wohldosierten Applikation schmerzhafter Reize gefehlt, doch die Überlegungen, was man eigentlich messe und wie die vielen dabei beobachteten Ungereimtheiten zu erklären seien, sind selten und viel jüngeren Datums.

So gingen Hardy, Wolff und Goodell bei ihren Arbeiten von der sicher guten Forderung aus, "... that pain sensation has to be separated from associated reaction pattern, if progress is to be made". Doch als sie dann bei ihrer Versuchsanordnung annahmen, "daß die Schwelle für die Schmerzwahrnehmung unter normalen Umständen annähernd gleich für alle Versuchspersonen ist, sowie für eine Versuchsperson zu verschiedenen Zeiten" (43), so stimmte das nicht und führte schließlich auch bei vielen anderen Experimentatoren zu der Auffassung, daß die Schmerzwahrnehmung wahrscheinlich ein rein sensorisches Phänomen darstelle. Diese Behauptung hat zu einer Reihe von Irrtümern in den meisten Versuchen mit experimentellem Schmerz geführt. Vor allem Beecher bewies das in einer Reihe von Arbeiten. (12, 13, 15, 16)

Mir scheint diese Degradierung des Schmerzes zu einem rein sensorischen Phänomen nicht nur eine falsche neurophysiologische Konsequenz zu sein, wie man aus dem angelsächsischen Schrifttum glauben könnte, sondern eine der vielen Wandlungen in der Auffassung des Schmerzes und seiner Bedeutung. Da wir aber in unserer psychischen Einstellung zum Schmerz nicht von neurophysiologischen Vorstellungen bestimmt werden, sicher jedenfalls nicht von falschen, die psychische Reaktion im Schmerzexperiment aber sehr wichtig, vielleicht entscheidend ist, da sie von dem ursprünglichen neurologischen Geschehen nicht getrennt werden kann, ist dies der zweite Grund warum ich zuerst von verschiedenen philosophischen Definitions- und Deutungsversuchen des Schmerzes sprechen möchte.

Für Aristoteles (4) war Schmerz Ausdruck einer Trauer, die entsteht, wenn die Natur eine Einbuße erleide (τῇ μὲρ λείπον ἔχουσαν τοῦ κατὰ φύσιν εἶναι).

Dieser schmerzvolle Zustand könne sowohl außerhalb des Körpers, wie im Körper oder in der Seele entstehen und war für ihn der Gegensatz zur Freude, die er als Beförderung der Natur auffaßte.

Die Kirchenlehrer und Philosophen des frühen Mittelalters sahen den Schmerz ganz unter dem "Primat der Seele", so Augustinus (8): "Dolor non potest dolere, nisi dolente anima", und an anderer Stelle sagt er: "nisi aliquod bonum remanisset in natura, nullius boni amissi esset dolor in poena". Ganz ähnlich denkt später Thomas von Aquin (73); auch für ihn ist der Körperliche Schmerz ein "seelisches Leiden": "motus doloris semper est in anima" und auch für ihn ist der Schmerz Ausdruck der das Gute erstrebenden Natur: "... dolor de amissione boni demonstrat bonitatem naturae".

Näher unseren heutigen naturwissenschaftlichen Vorstellungen kommt die Definition, die Baruch Spinoza (69) vom Schmerz gab. Eines der menschlichen Grundgefühle ist für ihn die Trauer. Schmerz leitet er davon ab: "Melancholia et dolor tristitiae sunt species." Schmerz ist der "Affekt der Trauer, bezogen auf den Körper des Menschen". Ist ein Teil des Körpers mehr als die anderen betroffen, so entsteht Schmerz, sind alle Teile gleichmäßig betroffen, ist Melancholie die Folge. Es ist diese lokalisierte Form des Schmerzes, die genauere Definition und Beobachtung zuläßt und die daher für das Schmerzexperiment allein geeignet erscheint.

Die Philosophen des 17. Jahrhunderts hatten zum Schmerz eine für uns erstaunlich positive Einstellung. J.J. Rousseau und Leibniz sahen im Schmerz einen Lehrmeister und ein "uns heilsames Erziehungsmittel". So schreibt Leibniz (59): "Der Schmerz pflegt als Strafe dafür zu dienen, daß man sich wirklich dem Übel ausgesetzt hat und als Warnung dafür, daß man ihm nicht abermals verfällt." Doch wenn man dann weiter liest, daß "Vernunft und Geduld jeden, auch den herbsten Schmerz grundsätzlich erträglich machen können", kann man sich des Gedankens nicht erwehren, daß Leibniz sich einer guten Gesundheit erfreute; aber für uns ist die Betonung der innigen Beziehung zwischen Körperlichem und Geistigem gerade beim Schmerzerlebnis von

Bedeutung. Die tatsächlich oft erstaunliche Möglichkeit der gegenseitigen Beeinflußbarkeit wird auch von Kant berichtet (51b). Es hätten ihn öfter "Gichtische Zustände" am Schlafen gehindert. Dadurch, daß er seine Gedanken aber auf ein von ihm gewähltes Objekt gerichtet habe (z.B. Cicero), habe er seine Aufmerksamkeit vom Schmerz ablenken und wieder einschlafen können. In seiner Antropologie (51a) schreibt Kant: "Der Schmerz ist der Stachel der Tätigkeit und in diesem fühlen wir allererst unser Leben; ohne diesen würde Leblosigkeit eintreten." Hegel (47) spricht vom Schmerz als einem Vorrecht der lebendigen Dinge vor den leblosen.

Aus diesen wie den vorhergehenden Bemerkungen wird vielleicht klar, daß es nicht richtig ist, grundsätzlich eine negative Einstellung zum Schmerzerlebnis zu erwarten. Auch eine evtl. positive Einstellung verändert und modifiziert die Reaktion auf einen Schmerzreiz.

Daß der Schmerzbegriff selbst gar nicht definierbar ist, behauptete der englische Philosoph John Locke (61). Er sagt: "Freude und Schmerz lassen sich wie andere einfache Ideen nicht beschreiben und ihre Namen nicht definieren, man kann sie ebenso wie die einfachen sinnlichen Ideen nur aus der Erfahrung lernen."

Vielleicht ist es diese philosophische Erkenntnis, die viele Wissenschaftler, die sich ihr Leben lang mit dem Nervensystem befaßten, davon abhielt, eine Definition des Schmerzes zu versuchen. Die es doch taten, mußten sich notgedrungen auf die Beschreibung des Äußeren, sozusagen den Mechanismus der Schmerzrezeption beschränken. So Otto Förster: "Schmerz ist ein uns allen bekanntes Erlebnis, dessen physisches Korrelat in der Erregung des zentripetalen Nervensystems beruht" oder der französische Schmerzchirurg Leriche: "Schmerz ist die Verdolmetschung peripherer Reize im Gehirn." Es gibt ausführlichere Definitionen (Bishop, Jirasek); sie sagen nicht viel mehr. Zwar mag es nicht ganz richtig sein, Freude und Schmerz gleichzustellen, wie Locke es tat. Schopenhauer sprach vom positiven Charakter des Schmerzes; er werde eben durch bestimmte Reize mit großer Sicherheit ausgelöst, während Freude eher durch das

Fehlen schädigender Reize charakterisiert sei, also negativen Charakter habe. Doch auch heute gilt, was Locke behauptete. Wir können zwar die Folgen von schmerzhaften Reizen besser beobachten. Es sind: 1. Reaktionen der Skelettmuskulatur, 2. Reaktionen, die durch das autonome Nervensystem geleitet werden, 3. die Verarbeitung des ursprünglichen Reizes im zentralen Nervensystem. Doch nach wie vor ist es unmöglich, das körperliche Geschehen in quantitative oder qualitative Beziehung zum empfundenen Schmerz zu bringen. Das jeweilige psychische Korrelat ist ganz abhängig von der psychischen und "humoralen" Situation des Betroffenen. Darum scheint mir die von Carl Stumpf (71) stammende Bezeichnung des Schmerzes als einer "Gefühls-empfindung" sehr treffend zu sein. Bestimmend für die Ausprägung dieser Gefühlsempfindung und daher wichtig für die Beurteilung unserer Versuche ist die psychische Reaktion - von Nietzsche (66) folgendermaßen gedeutet: "Der Schmerz ist ein intellektueller Vorgang, in dem entschieden ein Urteil laut wird - das Urteil 'schädlich', in dem sich lange Erfahrung aufsummiert hat. An sich gibt es keinen Schmerz. Es ist nicht die Verwundung, die weh tut, es ist die Erfahrung von welch schlimmen Folgen eine Verwundung für den Gesamtorganismus sein kann, welche in Gestalt jener tiefen Erschütterung redet, die Unlust heißt."

Zweierlei scheint daran bemerkenswert. Einmal, daß das erste philosophische Urteil über den Schmerz in dem von der Erschütterung gesprochen wird, die unser Leben durch den Schmerz erfahren kann, zu einer Zeit geschrieben wurde, als ärztliche Kunst es langsam vermochte, Schmerzen wirklich zu lindern, was den grundsätzlichen Wandel der Einstellung des modernen Menschen zum Schmerz andeutet. Zum anderen zeigt sich hier schon der spätere Wandel der Psychologie, die die alte Descartes'sche Trennung in Leib und Seele aufgibt und den Menschen als psychophysische Einheit auffaßt. "Der menschliche Körper ist immer die beseelte Leiblichkeit einer Person", sagte Buitendijk. Das ist zugleich die Problematik dieser Versuche. Noch einmal möchte ich einen Philosophen zitieren - nämlich Voltaire (74) - der dies trefflich ausdrückte: "Peut-on avoir une sensation sans avoir l'idée, la conscience, le témoignage interne qu'on éprouve cette sensation?"

Durch dieses Verhalten kommt es zu dem deutlichen Unterschied zwischen pathologischem und experimentellem Schmerz, über den später diskutiert wird. Wichtig für uns ist vorerst nur, daß die geschilderten psychischen Reaktionen auf den Schmerz auch im Experiment untrennbar und unberechenbar mit dem ursprünglichen neurologischen Geschehen verbunden sind. Auch für den nur experimentell schmerzenden Zahn gilt, was Wilhelm Busch vom spontanen Zahnweh schrieb: "Einzig in der engen Höhle / des Backenzahnes weilt die Seele."

II. Zur Physiologie der Nociception und Methodik.

1. Die Schmerzrezeptoren:

Die Beschreibung der gesamten Physiologie der Nociception würde den Rahmen dieser Arbeit überschreiten. Es soll hier nur über die peripheren Rezeptoren gesprochen werden, da sie es sind, die in unserem Experiment besonders wichtig sind. Da aber Hinweise auf andere Stellen der Schmerzinformationskette nötig sein werden, sei hier das Blockschema der Schmerzrezeption nach W.D.Keidel (53) dargestellt. Auf dieses Schema wird jeweils Bezug genommen werden.

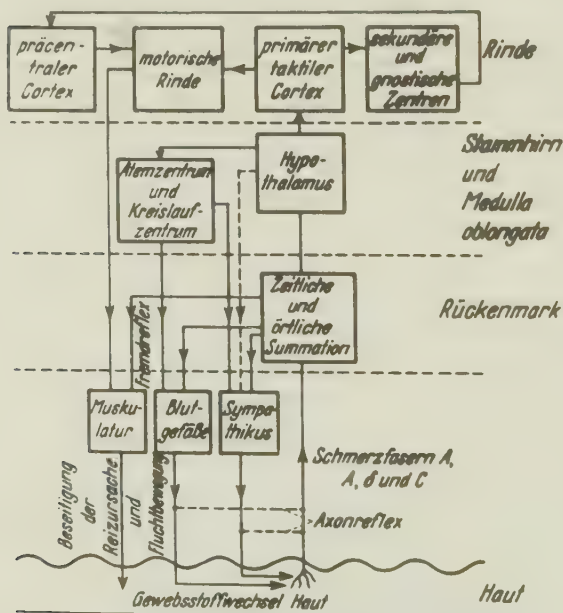


Abb. 64. Blockschema für die Schmerzrezeption in der Regelkreisdarstellung unter Verwendung der Angaben der zitierten Autoren

Der alte Streit um die Existenz spezieller Schmerzrezeptoren, also der Gegensatz zwischen Goldscheider'scher (40) und v.Frey'scher Schmerzhypothese (34) schien seit geraumer Zeit ganz zu Gunsten der v.Frey'schen Ansichten entschieden. Beweise der Spezifität waren die Möglichkeit der selektiven Ausschaltung der Schmerzrezeption durch verschiedene leitungsblockierende Eingriffe und die direkte elektrophysiologische Registrierung verschiedener Fasersysteme (53).

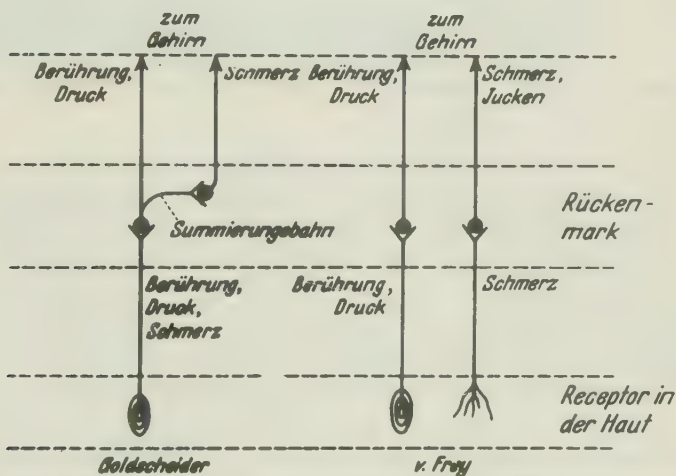


Abb. 49. Schematische Darstellung der Goldscheider'schen und v. Frey'schen Schmerzhypothese

Gerade auf dem Gebiet des Schmerzes wurden aber durch neue Arbeiten, vor allem an der Schule des Oxforder Anatomen Waddell, alte Zweifel wieder belebt, sowohl an der von Frey'schen Hypothese wie an Johannes Müllers Gesetz der spezifischen Sinnesenergie - beides für die Fernsinne unumstößliche Gesetze. Waddell (77) geht von der neuerdings histologisch-anatomisch gut gesicherten Annahme aus, daß in der behaarten Haut - das sind

über 90% der Körperoberfläche - keine Endkörperchen zu finden sind, sondern nur sog. freie Nervenendigungen (- feinste Endaufzweigungen von Fasern verschiedenen Durchmessers, gewöhnlich unter 6μ , benachbarte Axone verflechten sich dabei in ihren Aufzweigungen -) oder als sog. Haarfollikelendungen (- korb-förmige Nervennetze um die Haarfollikel, die beteiligten Fasern haben meist einen größeren Durchmesser als 6μ -). Es kommen also in 90% der Hautoberfläche nur zwei morphologisch verschiedene Nervenendigungen vor. Da aber auch hier jede der vier Grundempfindungen ausgelöst werden kann, folgert Weddell: "This observation alone destroys one of von Freys most important and widely accepted theories, that in human skin the "primary" modalities of common sensation are each served by morphological specific terminals." (76)

Weddells Arbeit an der Cornea des Menschen und der Katze (78) weisen in die gleiche Richtung. Obwohl die Cornea bekanntlich nur markscheidenlose freie Nervenendigungen enthält, gelang es mit sehr feinen Reizen, nicht nur Schmerz, sondern auch Kalt-Warm- und Druckempfindungen auszulösen. Mit den gleichen Reizstärken und -qualitäten wurden dann bei der Katze Aktionspotentiale vom N. ciliaris longus abgeleitet, die bei den verschiedenen Reizarten verschiedene Erregungsmuster gaben (78).

Bevor zum bisher erforschten Verhalten der Schmerzrezeptoren noch mehr gesagt werden soll, noch kurz ein Blick auf den anatomischen Aufbau des Schmerzfasernetzes, des angeblich dichtesten aller Hautsinne.

Aufschluß über die Fasergruppenverteilung im Schmerzfasernetz der Warmblütler brachten vor allem die Arbeiten von Zottermann 1933-39 (82). Danach werden Schmerzimpulse durch folgende Fasern geleitet:

- A α : $3,5 - 6 \cdot 10^{-3}$ mm Durchmesser; 20-30 m/sec. Leitungsgeschwindigkeit
A β : $1,5 - 3 \cdot 10^{-3}$ mm " " ; 8-27 m/sec. " "
C Fasern: wesentlich dünner und langsamer leitend.

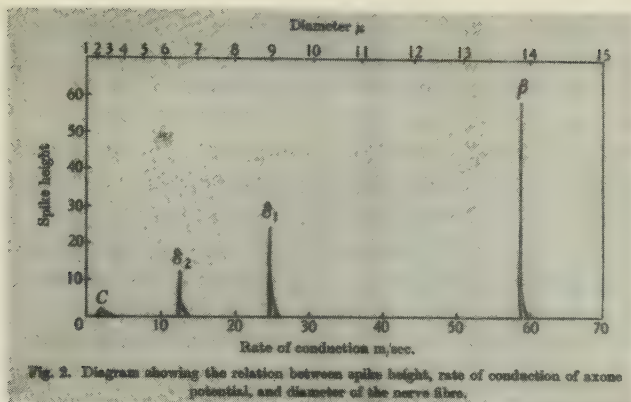


Fig. 2. Diagram showing the relation between spike height, rate of conduction of axons potential, and diameter of the nerve fibre.

Jede Endfaser besitzt eine multiple Innervation (81), durch die erst die genaue Lokalisation von Reizen an der Hautoberfläche möglich wird. Hier liegt die Erklärung für die 1920 von Head im Selbstexperiment festgestellte Tatsache, daß nach Durchschneidung einzelner Hautäste um eine Zone völliger Anästhesie ein Bereich entsteht, in dem Schmerzreize schlecht lokalisierbar (und sehr unangenehm) sind. Nach Woolard und Weddells Arbeiten liegen die Rezeptoren für hellen Schmerz ($A\delta$) in einer Tiefe von 0,25 - 0,50mm, diejenigen von dumpfem Schmerz (C Fasern) in 0,5 - 1,0 mm Tiefe. Nach neuesten Arbeiten Weddells (57) ziehen jedoch marklose Nervenfasern bis in die obersten Epidermisschichten.

Die Schmerzrezeptoren werden offenbar durch eine Reihe von Reizen adäquat erregt; charakteristisch für alle Schmerzreize scheint zu sein, daß sie eine Verschiebung des physiologischen Zellstoffwechsels ins Pathologische verursachen (Rein 1939). Dies macht es verständlich, daß nach dem Cannon'schen Grundgedanken der Homöostasis ein kompliziertes Regelkreissystem nötig sein wird, um schädigende Reize abzuwehren und wieder die normalen Parameter des physiologischen Stoffwechsels herzustellen (Rückkopplung, siehe Schema).

Es sollen nun noch einmal einige neuere Arbeiten zitiert werden - vor allem zum schon eingangs erwähnten "Spezifitätsproblem" -,

die geeignet erscheinen, unser Bild vom Funktionieren der Schmerzrezeptoren zu verbessern: Sowohl Weddell (76) wie Ormea (67) und Hensel (48) kommen bei der Interpretation ihrer Ergebnisse zu dem Schluß, daß es Nervenfasern geben muß, die für mehr als eine Reizart *a d ä q u a t* erregbar sind, ein Ergebnis, das mit der Theorie spezifischer Hautnerven im Sinne von Frey's nicht vereinbar ist. Dagegen wurde von Loewenstein (63) eine strenge mechanoreceptorische Spezifität der Vater Pacini'schen Körperchen nachgewiesen, auch sprechen Haarbalgendigungen danach sicher nicht auf Temperaturreize an. Der gleiche Autor wies 1956 (62) nach, daß Mechanorezeptoren einer zentralen Empfindlichkeitsänderung unterliegen - ein Verhalten, das jetzt auch bei den peripheren Schmerzrezeptoren vermutet wird. Überraschenderweise gelang es durch Summation von Wärme- (41) und Kältereizen (37), Schmerz zu erzeugen. Es läßt sich also heute noch nicht entscheiden, welches Ausmaß den "spezifischen" und "unspezifischen" Rezeptoren zukommt. Ob man anstatt der morphologischen Spezifität im Sinne Joh. Müllers eine physiologisch-biochemische Spezifität annehmen muß, läßt auch Weddell offen (76).

Über den peripheren Nerven werden nun die in der Haut entstandenen Erregungen dem Rückenmark zugeleitet und dort über die gleichseitigen Hinterstränge und den Vorderseitenstrang der Gegenseite der ventrobasalen Kerngruppe des Thalamus zugeleitet. Die uns interessierenden Schmerzreize werden wohl zu einem großen Teil über den Vorderseitenstrang geleitet. White und Sweet (79) erzielten bei Reizung des Vorderseitenstrangs am Menschen bei 54% die Empfindung schlecht lokalisierbarer Schmerz, bei 37% warm, bei 9% kalt. Bis zum Thalamus läßt sich jeder Reiz verfolgen und auch innerhalb einer Reizserie Reiz für Reiz ableiten. Die genaue Verbindung des Thalamus mit der Hirnrinde ist jedoch unbekannt (75). Es ist sicher, daß Teile der Hirnrinde bei Schmerz- und Temperaturempfindungen beteiligt sind, doch ihre Aufgabe genau zu definieren, ist gegenwärtig noch nicht möglich (75). In dieser anatomischen Verbindung liegt aber wohl der Schlüssel zu den klinisch und im Experiment zu beobachtenden Phänomenen, daß es bei jedem Schmerzreiz zu dem thalamischen Erregungsmuster "Schmerz" kommt, das im Moment des

Bewußtwerdens mit einer psychischen Reaktion auf diese Erregung verbunden ist. Das wird uns später noch beschäftigen.

2. Zur Elektrophysiologie der Haut

Bei der hier verwendeten Methode werden Schmerzreize durch elektrische Ströme besonderer Form und Dauer erzeugt. Da die Nervenendigungen dabei wohl in den seltensten Fällen unmittelbar erregt werden, wird die Haut als Leiter verwendet und ihr elektrophysiologisches Verhalten kann daher nicht gleichgültig sein.

Daß die Haut sich wie eine elektronegativ geladene Membran verhält, wies zuerst Rein nach. Druck auf die Haut ruft eine Positivierung hervor, die manchmal die ursprüngliche Negativität fast bis auf Null reduziert (54). Weil die in Frage kommenden Hautpotentiale jedoch relativ klein sind (im Bereich einiger mV), spielen sie bei unseren Versuchen keine Rolle.

Wichtiger ist schon die Größe des Hautwiderstandes. Er ist bei Gleichstrom größer als bei Wechselstrom und nimmt bei letzterem mit steigender Frequenz ab, bis er bei 20 000 Hz konstant wird (38). Der Gleichstromwiderstand ist nie ganz konstant und zeigt außerdem individuelle Unterschiede von etwa 60 bis 6000 kOhm (54). Nach diesem Verhalten und den Ergebnissen führender Elektrophysiologen (Rein, Schaefer, Lullies u.a.), darf die Haut als eine Kombination mehrerer Arten von polarisierbaren Kapazitäten und verschiedener unpolarisierbarer Widerstände angesehen werden, die zu den Kapazitäten teils parallel, teils in Serie geschaltet sind. Der höhere Widerstand bei Gleichstrom und niederfrequentem Wechselstrom (50 - 5000 Hz) ist also durch die auftretende Polarisierung bedingt, erst bei den oben genannten hochfrequenten Wechselströmen wird annähernd der reelle Ohm'sche Widerstand der Haut bestimmt (100 - 165 Ohm) (54). Die Verwendung von niederfrequenten Wechselströmen oder zerhackten, gegensinnig polarisierten Gleichströmen, wie in unserem Fall, kann also eine Polarisierung der Haut nicht verhindern, da der Ioneneinstrom während der negativen Stromphase größer ist als der während der positiven (65). Erreicht wird aber doch Wesentliches: Durch die dauernde Umkehr der Ionenverschiebungen kann es nicht zur Ionenstauung kommen;

zwar kommt es auch bei Wechselströmen zur Polarisierung, aber sie ist kleiner und damit auch der Widerstand. Als Wichtigstes aber: Die elektrische Membran der Haut wird durch die sich schnell ausgleichenden Ionenverschiebungen bei Wechselstrom weniger beansprucht als durch die dauernd einseitigen beim Gleichstrom, die mit der Zeit zu einer Schädigung der elektrischen Ladungsfähigkeit der Membran führen (Auflockerung). Das ist aber zu vermeiden, denn bei unseren Versuchen ist der gewünschte Bezugspunkt die Empfindung eines Stiches, der nach den Untersuchungen von Mueller, Loeffel und Mead durch den Zusammenbruch des Hautwiderstandes an einer kleinen Stelle unter der differentiellen Elektrode zustande kommt. Er kommt nicht zustande, wenn der Hautwiderstand sehr klein ist und er ist kein brauchbarer Bezugspunkt, wenn sich die elektrischen Eigenschaften der Haut ändern. Bei der Verwendung von Wechselstrom bzw. gegensinnig polarisiertem Gleichstrom bleibt also die elektrische Membran und damit unsere "Bezugsgröße" über längere Zeit unverändert.

5. Die Methodik:

Die Versuche einer Schmerzmessung sind zahlreich und alt. Eine ihrer Anwendungsmöglichkeiten ist die Testung von Analgetika.

Die Schwierigkeiten gerade bei der Testung von Analgetika sind erheblich und ergeben sich aus der Natur des Schmerzes. Der Wert eines Hustenmittels läßt sich an seiner Fähigkeit, die Zahl der künstlich erzeugten Hustenstöße zu vermindern, leicht erkennen; Antihistaminpräparate können je nach ihrer Fähigkeit, die Wirkung einer bestimmten Menge von Histamin zu kompensieren, gut verglichen werden, usw.

Die Problematik einer Schmerzmessung wurde schon angedeutet; die erste Schwierigkeit bei der Suche nach einer adäquaten Methode, Schmerz zu erzeugen, ist die Unmöglichkeit, das Weber Fechner'sche Gesetz ohne weiteres auf Schmerzreize anzuwenden. Daher ist es so schwer, über pathologischen oder experimentellen Schmerz quantitative Aussagen zu machen und einen Bezugswert, eine vergleichbare Größe zu bekommen. Versuche zu diesem Problem wurden mit pathologischem Schmerz und mit thermisch, elektrisch, mechanisch und chemisch erzeugten Schmerzen unternommen. In einer

Übersicht der Arbeiten zur Schmerzmessung zählt Beecher 1959 allein 60 Arbeiten auf, bei denen elektrische Reize zur Schmerz-erzeugung verwendet wurden. Nach dem Urteil von Beecher haben alle diese Arbeiten entscheidende Fehler. Er fordert für die ideale Methode (15):

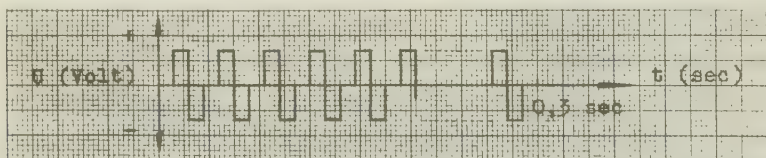
- 1) Die Reizstelle muß so liegen, daß neurohistologische Variationen von einem Individuum zum anderen möglichst klein sind.
- 2) Auf einen Reiz soll bei gleichbleibenden Bedingungen eine quantitative Antwort meßbar sein; dabei soll in der Gegend der Schmerzschwelle keine oder eine minimale Gewebsschädigung eintreten.
- 3) Eine klare Beziehung zwischen der Größe des Reizes und der Intensität des empfundenen Schmerzes soll möglich sein, dabei sollen auch sehr kleine Reizunterschiede noch empfunden werden können.
- 4) Der Reiz muß auch in der Gegend der Schmerzschwelle mehrmals ohne Schaden wiederholt werden können.
- 5) Die ausgelöste Bezugsempfindung (pain-end-point) soll klar erkennbar sein und nicht zusammen mit anderen Sinnesempfindungen ausgelöst werden.
- 6) Eine hohe Empfindlichkeit, so daß die Wirkung von schwachen Analgetika nachweisbar wird.
- 7) Bei dem gleichen Analgetikum muß eine Unterscheidung verschiedener großer Dosen möglich sein.
- 8) Die Methode soll für Versuche am Menschen und am Tier geeignet sein.

Es wird später darüber diskutiert werden, inwieweit die hier geschilderte Methode diesen Anforderungen genügt.

Bei unserer Methode werden elektrische Reize, und zwar Rechteckreize bestimmter Intensität, Frequenz und Gesamtdauer verwendet. Kondensatorentladungen, die ungefähr rechteckige Stromstöße ergeben, hatten sich schon in vielen früheren Untersuchungen als sehr brauchbar erwiesen, denn bei ihrer Anwendung bricht der Hautwiderstand unter der Reizelektrode sehr schnell zusammen, wodurch das Gefühl eines recht deutlichen Stichs erzeugt wird. Bei Verwendung von galvanischen Strömen oder sog. Dreieckströmen ist dies nicht der Fall. Dreieckströme, die auch wir untersuchten, erzeugten

nie eine reine Stichempfindung, sondern eher ein Brennen. Nun wäre dagegen gewiß nichts einzuwenden, denn diese Schmerzform ist den pathologischen, spontan auftretenden Schmerzen ähnlicher als der reine Stich, doch die Schwierigkeit dabei ist, daß die Intensität von "Brennen" kaum richtig geschätzt und verglichen werden kann und dadurch die zuverlässige Bestimmung einer Schwelle - des Bereiches, unter dem ein gesetzter Reiz noch nicht wirklich schmerzhaft ist, darüber aber deutlichen Schmerzcharakter hat - nicht möglich ist. Das gleiche gilt nach unseren Erfahrungen auch für einzelne Rechteckreize; die mit dieser Reizart erzielten "Schwellen" ändern sich innerhalb weniger Minuten bis zu 100% - wahrscheinlich mit ein Grund für die Fehlschläge früherer Versuche.

Unsere Ergebnisse wurden jedoch besser, als wir als Reiz eine Folge von Rechteckreizen verwendeten. Nach einer Reihe von Versuchen erwies sich als ein geeigneter Reiz eine Reizserie von 0,3 sec Gesamtdauer, die aus entgegengesetzt polarisierten Rechteckreizen mit einer Frequenz von 80 Hz besteht. Die Länge des einzelnen Rechteckreizes beträgt 3 msec. Auf einer Braun'schen Röhre sieht das etwa so aus:



Dieser Reiz wurde mit dem Multistim Reizgerät von Disa (Kopenhagen) erzeugt. Als Reizort wählten wir die Innenseite des Unterarms, wegen des hier geringen Übergangswiderstandes und der, durch das weitgehende Fehlen von Haaren bedingten Armut an Mechano-rezeptoren. Durch die Ausgangsschaltung des Multistims - der Hautwiderstand lag parallel zum Ausgangswiderstand des Gerätes, der gegenüber dem Außenwiderstand sehr klein war (3 Ohm) - verursachten etwaige Schwankungen des Hautwiderstandes nur sehr kleine Änderungen des Reizstroms. (Dies gilt nur, wenn die Reizgröße über die Stromspannung (U) reguliert wird; bei Steuerung über die Strommenge (I) müßte der Ausgangswiderstand des Gerätes sehr hoch sein.) Große Änderungen des Hautwiderstandes, wie sie etwa durch Schwitzen und Erhöhung der Hauttemperatur hervorgerufen werden, verringern allerdings sehr deutlich den Widerstand der

Haut. Das geschah aber immer schon in der ersten halben Stunde des Versuchs (leichtes Schwitzen nach dem ersten Stich), danach blieb bei gleichbleibenden Versuchsbedingungen der Widerstand und damit die Schwelle über mehrere Stunden konstant.

Als Reizelektrode wurde eine runde Stahlelektrode von 1 mm Durchmesser verwendet. Die Elektrode wurde bewußt klein gewählt, da bei großen Elektroden der Hautwiderstand zwar gewöhnlich auch nur an einer kleinen Stelle zusammenbricht und der Strom durchtritt, im Fall der großen Elektrode aber kann man diese Stelle nicht aussuchen, so daß die Stelle wechseln oder der Hautwiderstand an zwei Stellen zusammenbrechen kann (65).

Die beschriebene Reizelektrode wurde nun in einen Isolationskörper von etwa 1,5 cm Kantenlänge eingelassen, den sie um etwa 1,5 mm überragt. Der Isolationskörper kann nun auf den Unterarm so aufgelegt werden, daß sich die Elektrode leicht in die Haut eindrückt - ein mechanischer Reiz, der nach etwa einer Minute nicht mehr empfunden wird - dann wird die Elektrode mit einem gelochten zirkulär um den Arm gelegten Gummiband fixiert, wobei darauf geachtet werden muß, daß jeweils der gleiche Druck auf die Elektrode ausgeübt wird. Es zeigte sich, daß die Elektrode auch bei leichter Bewegung des Armes gut gegen Verschiebungen gesichert ist. Als indifferente Elektrode wurde eine Bleiplatte von etwa 25 qcm verwendet, die an der Vorderseite des Handgelenkes befestigt wurde. Die differenten Elektroden - gewöhnlich verwendeten wir zwei, der Versuch wurde nur gewertet, wenn die an beiden gemessenen Schwellen gleich oder parallel waren - wurden weiter proximal angelegt.

Bei hohem Hautwiderstand geschieht unter der Reizelektrode folgendes: Zu Beginn des Reizes steigt die Spannung, während der Stromfluß konstant bleibt, bis der Hautwiderstand plötzlich zusammenbricht, worauf der Stromfluß stark ansteigt.

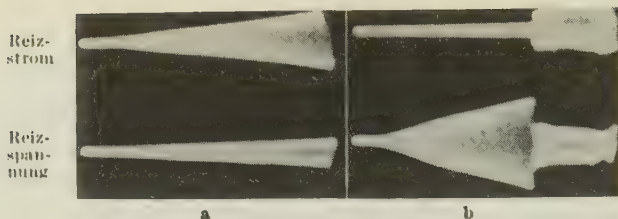


Abb. 61a u. b. Hautwiderstandsänderung im Augenblick der Schmerzschwellenüberschreitung bei linear ansteigendem Wechselstromreiz (b). Bei künstlich niederohmiger Elektrodenanordnung fehlt der Widerstandssprung (a). Unterer Kurvenzug jeweils Spannung, oberer Strom an der Haut. Deutung im Text. (Nach MUELLER, LOEFFEL und MEAD 1953)

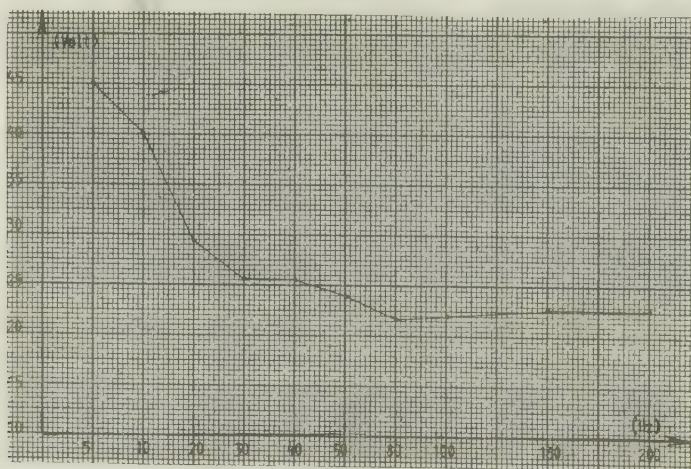
In diesem Moment wird ein deutlicher Stich empfunden, der der einzige brauchbare, reproduzier- und gut vergleichbare Bezugspunkt für die Schwellenangabe ist.

Nun die Versuche selbst:

Mittels der geschilderten Anordnung war es möglich, Reizfolgen mit einer Stromstärke von 1 - 50 Volt auf die Reizstelle zu geben. Mit den verschiedensten Methoden ist schon versucht worden, diejenige Reizstärke zu erkennen, bei der ein bestimmter Reiz gerade schmerzhaft zu werden beginnt. Im Tierversuch nahm man dazu eine bestimmte Reaktion des Versuchstieres, etwa das Anheben einer Pfote, das Erweitern der Lidspalte oder einen Schrei, beim Menschen kann man den galvanischen Hautwiderstand messen, der in der Gegend der Schmerzschwelle einen deutlichen Abfall zeigt (30); Müller - Limmroth (64) entwickelte eine Methode, die Pupillengröße planimetrisch zu bestimmen und nahm die Vergrößerung der Pupille als Ausdruck der Schmerzstärke, andere Untersucher (21) behaupteten, mit dem EEG die Schmerzschwelle bestimmen zu können. Alle die geschilderten Methoden sind nicht ganz zuverlässig und beruhen zum Teil auf nicht brauchbaren und untereinander kaum vergleichbaren Kriterien. So nimmt man im Tierversuch einen nociceptiven Reflex als Ausgangspunkt für die Bestimmung der Schmerzschwelle. Testet man damit Analgetica, so bekommt man nicht ein Maß für die schmerzlindernde Wirkung beim Menschen, bei dem das Entscheidende die corticale Perception ist, sondern man prüft die Änderung des spinalen Reflexverhaltens. Wir entschieden uns daher, wie viele andere Untersucher, die - natürlich subjektiven - Angaben

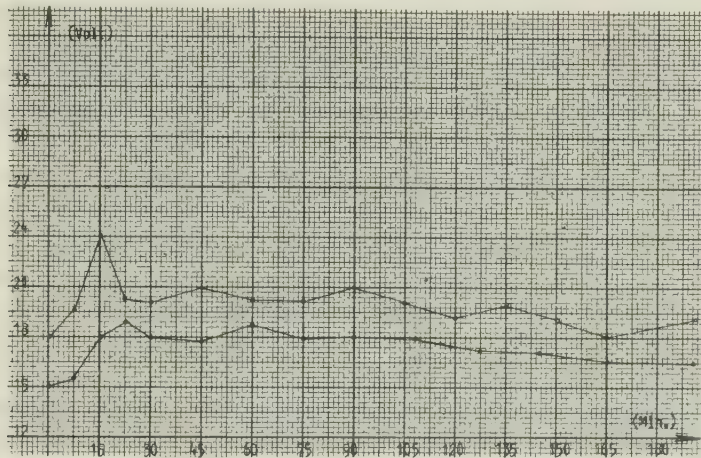
III. Die durchgeführten Versuche und ihre Ergebnisse:

Die erste Aufgabe, die wir uns stellen mußten, war, zu beweisen, daß mit der geschilderten Methode die zuverlässige Aufzeichnung einer Schmerzschwelle über mehrere Stunden möglich ist. Dabei wollten wir, um kleine Änderungen gut sichtbar zu machen, die Schwelle möglichst niedrig halten. Änderungen an der Haut wie z.B. teilweises Entfernen der Verhornung durch mehrmaliges Ankleben und Abziehen von Tesafilm gaben wir bald auf, da es die später beim Versuch leicht eintretende Entzündung der Reizstelle - von der gleich gesprochen wird - begünstigte. Es blieb also nur übrig, eine möglichst geeignete Reizform zu verwenden. Es wurde daher für Rechteckreize verschiedener Dauer die Schwelle in Abhängigkeit von der Frequenz der Einzelreize bestimmt.



Es ergab sich dabei, daß die schon beschriebenen Reize bei einer Frequenz von etwa 80 Hz (bei einer Dauer der Einzelreize von 3 msec und einer Gesamtdauer von 0,3 sec) die niedrigsten und zuverlässigsten Schwellen ergaben. Erst bei einer Frequenz von etwa 40 Hz werden die Einzelreize als ein Stich empfunden.

Zwei typische an einer Person mit zwei Reizelektroden über 4 Stunden aufgezeichnete Schwellen sahen z.B. so aus (es wurde kein Analgeticum gegeben):



Einiges an diesen Kurven ist typisch und immer wieder zu beobachten: Bei den meisten Versuchspersonen dauerte es etwa eine halbe Stunde, bis die Schwelle einen konstanten Wert erreichte. Gewöhnlich steigen die ersten angegebenen Werte fast bis zur doppelten Höhe der späteren Schwelle, um dann, nach einem als sehr schmerzhaft empfundenen Stich, schnell auf einen konstanten Wert zu fallen. Für dieses Verhalten dürfte es zwei Gründe geben: Bei den ersten Stichen geht vermutlich nur ein Teil des Stromes durch die Haut, die Empfindung wird daher nicht als wirklich stichförmig, sondern eher als "elektrisierend" beschrieben. Der langsame Anstieg findet in dem Verschwinden der anfänglichen Ängstlichkeit, also einer Änderung der 'reaction component' (15) eine plausible Erklärung. Eine weitere, oft ganz minimale Steigerung der Spannung führt offenbar dann zum ersten Mal zu einem völligen Zusammenbruch des Hautwiderstandes. Dies wird als deutlich schmerzhaft geschildert und hat auch meist eine stärkere Durchblutung des gereizten Armes und ein leichtes Schwitzen zur Folge; beides führt eine Senkung der Schwelle herbei (15). Wie aus den Kurven weiter zu sehen ist, bleibt die Streubreite der Schwellenwerte praktisch immer unter 10%. Schließlich erkennt man

auch, daß die Kurven nach etwa 3 Stunden leicht absinken. Neben einem Stich wurde dabei auch mehr und mehr ein Brennen empfunden. Die Erklärung dafür ist wohl die leichte Entzündung der gereizten Stelle, erkennbar an der deutlichen Rötung, die nach Schluß des Versuches sichtbar wurde. Da durch eine Entzündung die Schwelle der C Fasern gesenkt wird (58), ist dies wohl die Erklärung für das Fallen der Schmerzschwelle und für das Brennen, als typischer C Faser Empfindung. Um eine Placebowirkung auszuschließen, wie sie besonders von Beecher studiert und bewiesen wurde (11, 13), wurden alle Versuche als doppelter Blindversuch durchgeführt.

In rund 100 Versuchen mit 36 gesunden Versuchspersonen (meist Studenten) wurden folgende Analgetica getestet:

- 1.) ASPIRIN
- 2.) CODEIN
- 3.) ASPIRIN + PHENACETIN (THOMAPYRIN)
- 4.) PHENACETIN
- 5.) ASPIRIN + CODEIN + PHENACETIN (GELONID A)
- 6.) SPALTTABLETTEN
- 7.) NOVALGIN
- 8.) verschiedene MORPHIN-Präparate.

Noch ein Wort zur Konstanz bzw. Variabilität der Schmerzschwellen bei verschiedenen Versuchspersonen und bei einer Versuchsperson an verschiedenen Tagen. In der unten wiedergegebenen Tabelle sind für 5 Versuchspersonen der arithmetische Mittelwert $\bar{x}$, die Standardabweichung s und die Streuung s^2 aus jeweils 8 Schwellenwerten (4 Versuche) dargestellt.

VP	$\bar{x}$	s	s^2
1	17,1	1,8	3,5
2	20,3	4,9	24,5
3	18,1	2,7	7,8
4	17,0	2,6	7,0
5	19,5	4,7	22,8

Die Streuung s^2 (definiert als Quotient aus der Summe aller ins Quadrat erhobenen Abweichungen der Einzelwerte vom Mittelwert,

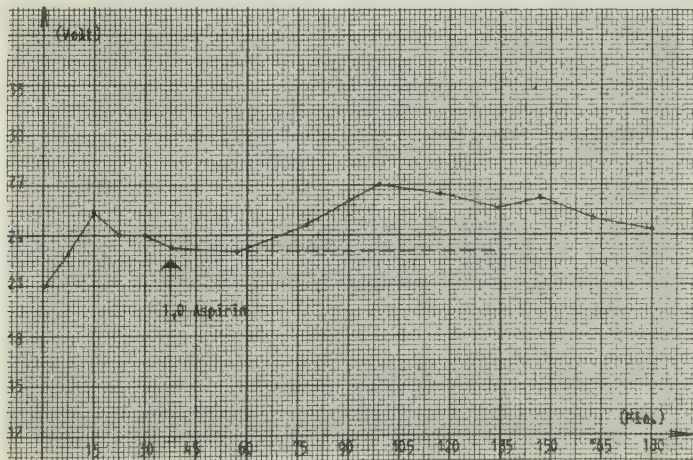
dividiert durch die um 1 verminderte Gesamtzahl N der Einzelwerte) wurde dabei nach der Formel $s^2 = \frac{1}{N-1} [S(x^2) - \bar{x} \cdot S(x)]$ berechnet.

Man sieht, daß die Schwellen bei der gleichen Versuchsperson an verschiedenen Tagen nicht unerheblich schwanken (hohes s^2 !). Nach unseren Erfahrungen wird das aber dadurch kompensiert, daß hohe Grundschwellen nach Analgeticagabe meist etwas höhere Anstiege zeigten. Trotzdem liegt hier eine Fehlerquelle, die trotz aller Versuche nicht vermieden werden konnte.

Nun die Ergebnisse der Analgeticaversuche:

Nach unseren Versuchen könnte man die genannten Analgetica in zwei Gruppen unterteilen, in eine solche, die beim Test zuverlässig eine Schwellenerhöhung ergibt, und in eine, deren schwellenerhöhende Wirkung unsicher ist. Eines ist allen Mitteln gemeinsam, ihre Wirkung ist für das gleiche Individuum weitgehend typisch und reproduzierbar. Bei verschiedenen Individuen schwankt allerdings die Schwellenerhöhung - bei gleichgroßen Dosen eines Analgeticums - recht erheblich.

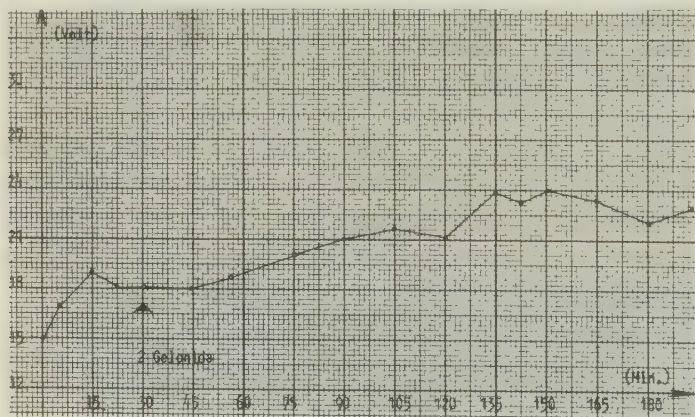
Besonders deutlich war das z.B. bei Aspirin. 5 Versuchspersonen zeigten nach 1,0 Acid.acetosalicylicum keine Schwellenerhöhung. Die Mehrzahl (7) zeigte jedoch eine Kurve, wie sie unten wiedergegeben ist, also eine Schwellenerhöhung um etwas über 10%.



Bei 3 Versuchspersonen (keine placebo reactors!) stieg die Kurve aber um mehr als 20%.

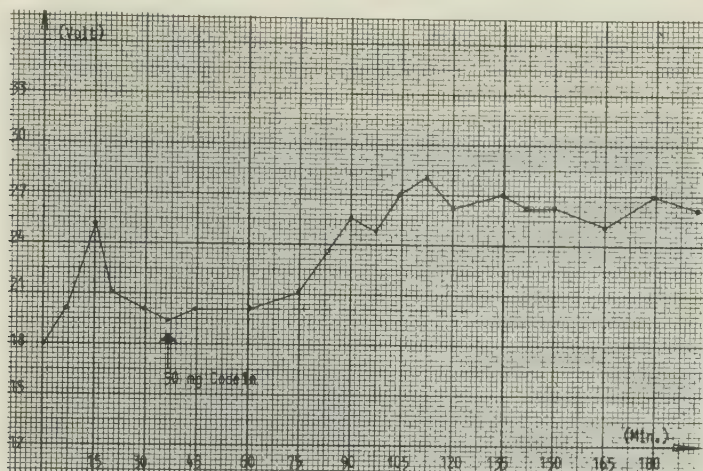
Bei Phenacetin konnte keine sichere Schwellenerhöhung festgestellt werden. In Kombination mit Aspirin (Thomapyrin) glichen die erzielten Kurven sehr der oben gezeichneten, nur war die Zahl der nicht Reagierenden kleiner (5:1).

Ist Acidum-Acetosalicylicum (0,25) und Phenacetin (0,25) noch mit einem Medikament der Morphingruppe verbunden, nämlich Codein (0,01) - wie in Gelonida - so steigt sowohl die Zuverlässigkeit des Medikaments (alle Getesteten reagierten), als auch die Wirkung: Die durchschnittliche Schwellenerhöhung beträgt nach 2 Gelonida 25-30%, nach einer 15-20%. Hier die Kurve eines Versuchs, bei dem die Versuchsperson 2 Gelonida-Tabletten erhielt.

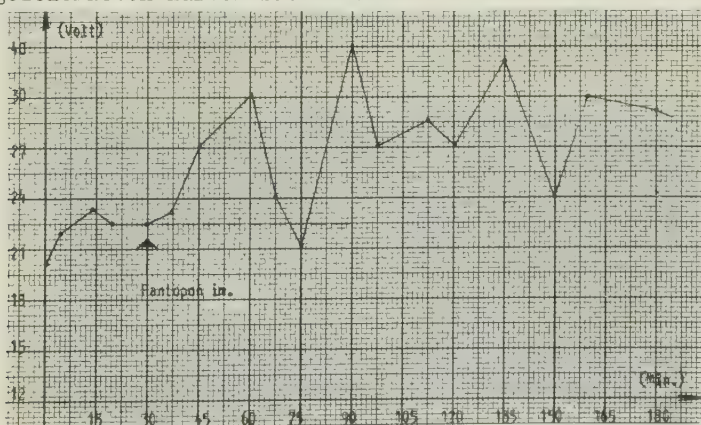


Der im Vergleich zu anderen Medikamenten deutliche Schwellenanstieg war für uns nicht überraschend, denn Gelonida enthält, wie bereits erwähnt, neben Aspirin und Phenacetin auch Codein.

Dieser Morphinabkömmling bewirkte in einer eigenen Versuchsserie ⁺ regelmäßig deutliche Schwellenerhöhungen. In einer Dosierung von 50 mg ergaben sie Schwellenerhöhungen von 25 bis 40%. Hier eine typische Kurve:

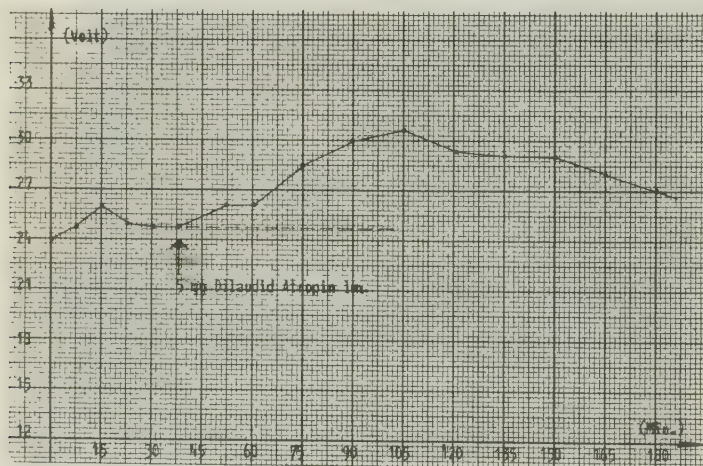


Bei der Codeinkurve deutete sich schon an, was bei anderen Morphinabkömmlingen eine Testung oft nicht möglich machte. Es sind dies deutliche Schwankungen bei der Angabe der Schwelle. Ein großer Teil der mit Dilaudid - Atropin, Pantopon oder Dolantin aufgezeichneten Kurven sieht so aus:

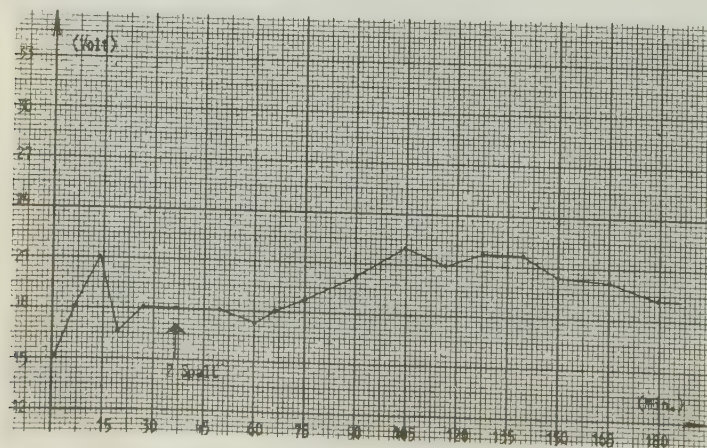


⁺) Diese Versuche führten wir für Park Davis zur Testung eines neuen Analgeticums durch. Es wurde dabei jeder Versuchsperson in 4 aufeinanderfolgenden Versuchen 1,0 Aspirin, 50 mg Codein, ein Placebo und schließlich das zu testende Medikament (CJ 473) in äußerlich nicht unterscheidbaren Kapseln und - auch dem Versuchsleiter unbekannter - wechselnder Reihenfolge gegeben.

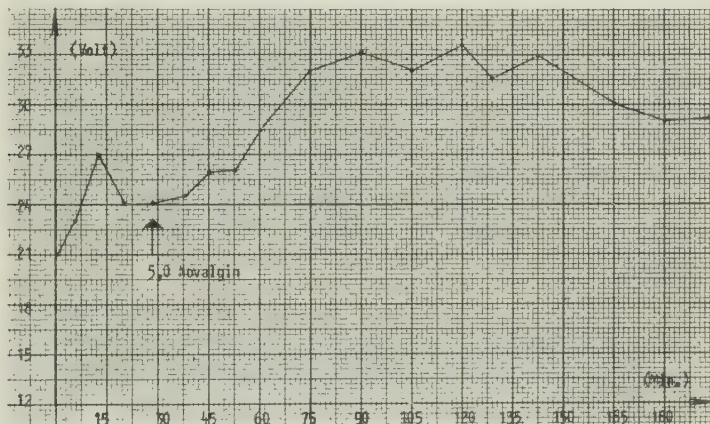
Dabei zeigten alle Versuchspersonen mehr oder minder starke Nebenwirkungen, wie sie für Morphinpräparate typisch sind, wie Müdigkeit, Schwindel und Übelkeit. Es war sehr auffällig, daß bei 5 Versuchspersonen, die Dilaudid - Atropin, und bei 2 Versuchspersonen, die Dromoran bekommen hatten und bei denen reguläre Kurven erzielt wurden, fast keine Nebenwirkungen angegeben wurden.



Als vielbenutztes Analgeticum wurden auch Spalttabletten getestet. Es stellte sich heraus, daß mit zwei Spalttabletten sehr zuverlässig eine Schwellenerhöhung um 20% zu erzielen war. Hier eine Kurve:



Als letztes Analgeticum wurde von uns Novalgin in einer größeren Serie untersucht. Es gab sowohl mit 3 ccm als auch mit 5ccm Novalgin iv. eine deutliche Schwellenerhöhung, die jedoch von einer Versuchsperson zur anderen so unterschiedlich war, daß keine klare Korrelation zur Dosierung festgestellt werden konnte. Hier die Kurve einer Versuchsperson, die 5,0 ccm Novalgin iv. erhielt:



Zum Schluß seien noch einmal alle Versuche und ihre Ergebnisse möglichst übersichtlich aufgezählt.

Medikament	Versuche	VP	mittlere Schwellenerhöhung	keine Reaktion	unregelm. Schwelle
Aspirin (1,0)	15	14	10%	5	-
Phenacetin (1,0)	7	7	?	-	-
Thomapyrin(2)	9	6	10%	2	-
Gelonida (2)	15	12	25-30%	-	-
Codein(50mg)	15	12	30-35%	-	-
Dilaudid u.ä. 5mg)	7	7	?	-	5
Spalt (2)	15	12	20%	-	-
Novalgin (5ccm)	15	15	15-30%	-	-

PS.

Analgetica und nociceptive Reflexe:

Ein Wort noch zu einigen nicht gelungenen Versuchen. Angeregt durch die Kugelberg'schen Arbeiten über die nociceptiven Reflexe (56) wollten wir ähnliche Versuche zur Testung von Analgetica verwenden. Kugelberg hatte mit elektromyographischer Technik nociceptive Reflexe genauer studiert. So setzte er z.B. einen schmerzhaften Hautreiz am Großzehenballen und leitete dabei das EMG des M. tibialis anterior ab. Er konnte dabei nicht nur eine reflexmäßig ablaufende Kontraktion ableiten, sondern auch in dieser Muskelerregung eine A und C Faser Antwort differenzieren. Unsere einfache Überlegung war, daß sich diese Antwort verändern könnte, wenn man ein Analgeticum gäbe, das auf spinaler oder peripherer Ebene ~~Wirke~~ wirkt.

Die Versuche scheiterten daran, daß die nociceptiven Reflexe sowohl auf verschiedene einzelne Reize, als auch auf mehrere Reize der gleichen Stärke (Adaptionsverhalten) sehr variieren und von vielfältigen Einflüssen abhängig sind. Wir fanden daher keine Möglichkeit zur Prüfung einer eventuellen Wirkung von Analgetica.

IV. Diskussion:

Überlegt man sich noch einmal die Methodik und die mit ihr erzielten Ergebnisse, so erscheint auf den ersten Blick alles recht logisch und ohne große Probleme; mit der geschilderten Methode kann bei den meisten Versuchspersonen über einige Stunden eine recht zuverlässige Schmerzschwelle aufgezeichnet werden. Nach der Gabe von Analgetica steigt diese Schwelle - mit unterschiedlicher Latenz - verschieden hoch an. Man kann also sagen, dieser Anstieg sei typisch für die Wirkung des jeweiligen Analgeticums. Überlegt man sich die Ergebnisse genauer, so gibt es manches, was nicht in dieses Bild paßt. Außerdem gibt es namhafte Neurologen (z.B. Beecher, Bishop), die behaupten, der Anstieg der Schmerzschwelle habe nur sehr wenig oder gar nichts mit der klinischen Wirkung der Analgetica zu tun.

Darum soll hier diskutiert werden, was eigentlich bei diesen Versuchen gemessen wurde und wie man die Ergebnisse verstehen könnte.

Von den Forderungen, die an eine gute Testmethode zu stellen sind (siehe Kapitel Methodik), konnte vor allem eine nicht ganz erfüllt werden: die Schwellen einer Versuchsperson waren an verschiedenen Tagen nicht gleich und (noch mehr) differierten die Schwellen verschiedener Versuchspersonen. Wie man an der Übersicht im letzten Kapitel sehen kann, sind die Schwankungen des Mittelwertes nicht sehr groß, doch können die Einzelwerte recht beträchtlich streuen. Dabei gibt es "gute" und "schlechte" Versuchspersonen. Obwohl nach meiner Beobachtung eine höhere Schwelle auch meist einen etwas höheren Anstieg zeigt, erhöht die Inkonstanz der Schwellen beim Vergleich der Wirkung verschieden großer Mengen eines Analgeticums oder verschiedener Analgetica die Fehlerbreite. Es wurde von mir versucht, anstatt der unipolaren Reizelektrode eine solche mit mehreren dicht beieinanderliegenden Reizpunkten zu verwenden, um damit sozusagen einen repräsentativen Querschnitt der Rezeptoren zu erregen. Aber auch damit wurden die Schwankungen nicht kleiner. Eine Möglichkeit der Verbesserung sehe ich vor

allen in der Messung des Reizstroms in Watt statt in Volt und in dem Versuch, die Hauttemperatur bei verschiedenen Versuchen möglichst immer gleich groß zu halten. Beides war uns nicht möglich. Viele methodischen Mängel früherer Arbeiten, wie eine unsichere Grundschwelle, die durch das Fehlen eines klaren Bezugspunktes (pain end point) bedingt war, oder Überempfindlichkeit der Reizstelle, die sich im Laufe des Versuchs einstellte, wurden bei unserer Versuchsanordnung vermieden oder zumindest verbessert.

Wichtiger und interessanter als die methodischen Schwierigkeiten sind jedoch die grundsätzlichen Einwände gegen die Verwendung experimentellen Schmerzes: Bei der Durchsicht meiner eigenen Ergebnisse fällt auf, daß die erzielten Schwellenänderungen alle nicht sehr groß sind, ja daß die Wirkung einiger Analgetica mit klinisch deutlicher analgetischer Wirksamkeit, wie etwa des Aspirins, recht bescheiden und in manchen Fällen gar nicht nachzuweisen ist. Ein anderer Unterschied zu ihrer klinischen Wirksamkeit fällt bei den Morphinabkömmlingen auf. Sehr oft riefen sie mehr oder minder deutliche Nebenwirkungen hervor, die in der Klinik nur selten beobachtet werden. Auch kenne ich keine klinische Parallele oder Deutungsmöglichkeit der manchmal zu beobachtenden ganz unregelmäßigen Schwellenerhöhungen - gerade die Morphinabkömmlinge sind ja die stärksten und zuverlässigsten Schmerzmittel.

Einen Hinweis auf einen grundsätzlichen Unterschied zwischen pathologischem und experimentellem Schmerz gibt vielleicht eine Behauptung Bishops (23): "Most pathological pain is probably C fiber pain, whereas most testing is done in delta." Von den mir bekannten Autoren hat sich Beecher am ausführlichsten mit der Problematik experimenteller Schmerzteste beschäftigt (10, 15, 16). Ich möchte seine Einwände etwas ausführlicher zitieren, weil sie uns gerade in unserer Fragestellung weiterhelfen.

Beecher sagt: was im Experiment erzeugt wird, ist ganz eindeutig Schmerz, aber er ist kurz dauernd, scharf und stechend (A!), während der pathologische Schmerz länger dauernd, meist dumpf und brennend (C!) ist. Vor allem aber ist die psychische Reaktion und Verarbeitung - von der wir schon in der Einleitung

sprachen - eine ganz andere. Gerade diese psychische Reaktionskomponente aber - auf die Medikamente vor allem wirkten, genauso wie Placebos oder die Präfrontale Leukotomie - sei es ja, die über Stärke und Bedeutung eines Schmerzes für ein Individuum entscheidend seien. Als ein Extrembeispiel führt Beecher an, er habe im Zweiten Weltkrieg beobachtet (14), wie schwer verwundete Soldaten, die bei klarem Bewußtsein^{und} nicht im Schock waren, kaum nach Analgetica verlangten, da - so deutet es Beecher - ihre Erleichterung, aus dem Kampf zu kommen, so groß gewesen sei, daß ihre Wunden für sie gut zu ertragen waren. Zugleich hätten die selben Soldaten bei einer ungeschickten Venenpunktion Schmerzäußerungen wie ein Gesunder gegeben. Daraus folgert er, Gemütsbewegungen, nicht Schmerz können über die Psyche dominieren (wie es Lord Adrian behauptete). Beim experimentellen Schmerz sei die psychische Reaktion zwar auch vorhanden, aber viel geringer, darum seien alle bisher versuchten Experimente dieser Art zur Testung von Analgetica ungeeignet. Am ehesten seien noch Tierexperimente geeignet, denn für das Tier sei eben jeder Schmerz bedrohlich. Das Wunderliche sei nur, daß das Experiment an Mensch und Tier relativ gut übereinstimme.⁺)

Soweit die so kurz und vollständig wie möglich wiedergegebenen Argumente Beechers, die für mich sehr lehrreich waren, denn sie waren der Anlaß, die eigenen Versuchsergebnisse kritischer zu betrachten. Doch glaube ich gerade auf Grund dieser Ergebnisse und der Arbeiten Auerspergs über den Schmerz, daß einigen Folgerungen Beechers widersprochen werden muß.

Beecher bringt Ordnung in die Leidenswelt der Schmerzen durch die "reaction component", die psychische Verarbeitung des Schmerzreizes. Sie kann tausendfältig modifiziert werden, durch die jeweilige Situation und Stimmung, Erinnerungen, Ort und Deutung

⁺) Beecher hat mit seinen Mitarbeitern ein eigenes Testverfahren ausgearbeitet (15). Patienten mit starken postoperativen Schmerzen hatten nach Gabe eines Analgeticums in bestimmter Dosierung nur eine Aussage zu machen: ob der Schmerz nach 45 und nach 90 Minuten zur Hälfte gebessert sei. Die Veränderung der Schmerzschwelle als Ausdruck der Wirksamkeit eines Analgeticums ist also hier ersetzt durch die Prozentzahl der schmerzbefreiten Patienten in Abhängigkeit von einer bestimmten Dosis.

des Schmerzes, erworbenes Wissen und natürlich durch die Stärke des ursprünglichen Reizes - der zweiten wichtigen determinierenden Größe. - Das kann so sein, doch paßt manches nicht zu diesem Bild.

Daß die psychische Komponente (reaction component) in der neutralen und wenig bedrohlichen Atmosphäre eines Schmerzexperiments nicht so groß ist wie etwa bei einem gleich starken Reiz, der spontan und z.B. in der Herzgegend auftritt, ist einleuchtend und wahrscheinlich. Beecher behauptet aber, daß die reaction component im Experiment von ganz untergeordneter Bedeutung sei. Dagegen spricht allerdings die sehr deutliche Schwellenerhöhung (meist 20-30%) bei den auf Placebo reagierenden Versuchspersonen. Denn worauf sollte z.B. 2 ccm physiologische Kochsalzlösung sonst wirken, als eben auf die psychische Verarbeitung. Auch scheint mir das Beispiel von den verwundeten Soldaten nicht überzeugend: es ist kaum vorstellbar, daß allein die "positive Einstellung" zu einer Verwundung es vermag, daß speziell diese Wunde nicht gespürt wird, während zur gleichen Zeit andere Schmerzreize normal empfunden werden. Die alte Beobachtung, daß sehr große Verletzungen auch von Patienten, die nicht im Schock sind, tatsächlich längere Zeit nicht gespürt werden, auch wenn die "reaction component" ganz und gar nicht positiv ist (z.B. bei Verkehrsunfällen) muß dabei wohl zur Erklärung mit herangezogen werden. Nicht in das Konzept Beechers paßt auch der Bericht von Chapman, Rose und Solomon (29), der von Patienten berichtet, bei denen durch präfrontale Leukotomie inkurable Schmerzzustände zum Verschwinden gebracht wurden, während die "durch Wärmereize bestimmte) Schmerzschwelle nach dem Eingriff sogar deutlich gesenkt war, die Patienten also empfindlicher waren. Wenn der Unterschied zwischen pathologischem und experimentellem Schmerz tatsächlich nur in der verschieden starken Beteiligung der reaction component liegen sollte, warum werden sie dann durch einen Eingriff wie der präfrontalen Leukotomie nicht gleichsinnig geändert?

Seit ich diesen Bericht zufällig las, hoffte ich immer, Beweise dafür zu finden, daß der pathologische Schmerz, der im obigen Beispiel durch die Leukotomie erträglich gemacht wurde, und der experimentelle Schmerz irgendwie grundlegend unterschieden seien. Dann wären auch die Versuchsergebnisse erklärlicher. Ich war daher recht erfreut, als ich die Arbeiten von Auersperg (5, 6) entdeckte.

Ausgehend von seinen klinischen Beobachtungen hat Auersperg grundsätzliche Überlegungen angestellt. Er sagt, unter dem Einfluß der klassischen Sinnesphysiologie sei die ursprüngliche Unterscheidung zwischen dem Schmerz des Verletztwerdens und dem Schmerz des Verletzt- oder Krankseins, die jeder Mensch schon durch seine Wortwahl zum Ausdruck bringe, ganz vergessen worden: so wird der Stich einer Nadel als schmerzhaft bezeichnet, nicht aber der im übrigen gesunde Finger. Ist aber der Finger selbst entzündet, so wird dieser als schmerzhaft bezeichnet. In einem Fall wird also das objektive Geschehen, im anderen die objektive Befindlichkeit als schmerzhaft bezeichnet. Auersperg nennt den ersten Schmerztyp exterozeptiv, den zweiten interozeptiv. Daß dies nicht eine oberflächliche Unterscheidung oder eine Analogie zu "experimentellem" und "pathologischem" Schmerz ist, sondern daß es sich hier um einen grundsätzlichen, der Doppelnatur des Schmerzes entsprechenden Unterschied handelt, daß im exterozeptiven Schmerz die Schmerzempfindung (mit der Aufgabe der möglichst zutreffenden Abbildung des Reizgeschehens), im interozeptiven Schmerz das Schmerzgefühl überwiege (welches jeweils das Gesamtverhalten des Individuums bestimmt), dafür führt Auersperg eine Reihe von überzeugenden Argumenten an.

Die Unterschiede der beiden Schmerztypen beginnen bei dem für sie adäquaten Reiz und sie sind während des gesamten Verlaufs eines schmerzhaften Zustands zu verfolgen. Der adäquate Reiz des exterozeptiven Schmerzes ist immer - wie wir schon früher sahen - gekennzeichnet durch das Kriterium der vom Reiz her drohenden Schädigung des Gewebes. Die biologische Funktion des exterozeptiven Schmerzes läßt sich in der weitgehend zutreffenden Abbildung des einwirkenden Reizes erkennen, die ihm unfehlbar folgt. Ganz anders beim interozeptiven Schmerz. Der adäquate Reiz kann eine den Bestand des Gewebes bedrohende lokale Schädigung sein: so werden Hitzereize, der Stich einer Sonde und wahrscheinlich auch chemische Reize am parietalen Peritoneum als sehr schmerzhaft empfunden (25), aber die Antwort ist immer ein bestimmter Prädispositionstyp der Schmerzreaktion, in diesem Fall ein scharfer plötzlicher Schmerz, der einem Dolchstoß verglichen wird. Ähnlich erzeugt intrakranielle

Hyper- und Hypotension gleiche Schmerzen. An anderer Stelle, wie am Darm, erzeugen offensichtlich schädigende Reize (z.B. ein Schnitt) überhaupt keine Schmerzen (27). Typisch für Schmerz erzeugende Reize scheint hier ihr, einer regulatorischen Tendenz widerstrebender Charakter zu sein; so können etwa bei einem ulcus duodeni dreierlei Zustände Schmerz erzeugend wirken: Hyperazidität, Kramp fzustand der glatten Muskulatur und Entzündung. Ganz gleich welcher Reiz aber gerade zu Schmerzen führt, immer ist die Antwort ein bestimmter Prädilektionstyp, der nicht eine zutreffende Abbildung des Reizgeschehens ist, sondern zu einer schmerzhaften Umstimmung des Organismus führt. Auch alle weiteren Unterschiede - wir wollen sie hier nur noch ganz kurz aufzählen - weisen darauf hin, daß es sich bei beiden Schmerztypen um ganz verschiedene "Konstruktionen" handelt. Der exteroceptive Schmerz gehört danach viel mehr der sensorischen Ordnung an, der interoceptive Schmerz der vegetativen Ordnung.

Exteroceptiver Schmerz -
sensorische Ordnung

Interoceptiver Schmerz -
vegetative Ordnung

Prompte Reizreaktion

Bedarf einer langdauernden
Einwirkung der provozierenden
Störung.

Prompte Rückkehr des reagierenden Systems zum Zustand neuerlicher Empfangsbereitschaft.

Fortdauer der Reaktion, Neigung zum circulus vitiosus.

Räumliche Begrenzung der Reizreaktion.

Neigung zur räumlichen Ausbreitung (übertragene Schmerzen!).

Konvergenz der Partialreaktionen zur Verdeutlichung der Abbildung.

Konvergenz der Partialreaktionen zur bloßen Verstärkung der Gesamtreaktion vom prädilektiven Typ.

Geringe psychische Beeinflussbarkeit der Schmerzschwellen.

Sehr große psychische Beeinflussbarkeit.

Geringe humoral-pharmakologische Beeinflussbarkeit.

Sehr große humoral-pharmakologische Beeinflussbarkeit.

Jener so gern in etwas plumper teleologischer Denkart gestellten Frage nach dem Sinn des Schmerzes gibt Auersperg einen neuen Inhalt: der biologische Sinn des exteroceptiven Schmerzes sei durch seine zutreffende Abbildung des Reizgeschehens ein Mittel der positiven Kontaktnahme zur Umwelt und könne so seine Funktion als Warner erfüllen. Der entgegengesetzte biologische Sinn des

interoceptiven Schmerzes sei aber, durch fehlende oder ungenaue Abbildung des Reizgeschehens, durch Ausbildung von circuli vitiosi geradezu gegen das erkrankte Individuum gerichtet und er läßt, da er dadurch zum Untergang erkrankten Gewebes oder Individuums beitrage, das Kranke verschwinden und das Gesunde überwiegen.

Um aber auf unsere ursprüngliche Fragestellung zurückzukommen: im Licht dieses Konzepts scheint es nicht verwunderlich, daß unsere Testergebnisse sich von den klinischen Erfahrungen, zumindest was den Grad der Wirkung betrifft, unterscheiden. Auch die überraschende Übereinstimmung der Experimente am Tier und Menschen erscheint erklärlicher. Es wird der gleiche exteroceptive Schmerztyp getestet, der, da er von psychischen Einflüssen weitgehend unabhängig ist, sich bei beiden ähnlich verhält. Für Schmerzexperimente, wie die hier geschilderten, ergibt sich nach meiner Meinung, daß die experimentellen Ergebnisse nicht direkt mit der klinischen Wirksamkeit gleichgesetzt werden dürfen, denn es werden dabei zwei verschiedene Schmerztypen getestet. Aus zwei Gründen glaube ich aber doch, daß man mit der hier geschilderten Methode Aufschlüsse über die Wirkung von Schmerzmitteln erhalten kann: Nach unseren Testergebnissen geben Analgetica mit klinisch bekannter Wirksamkeit auch eine Schwellenerhöhung, die höchstwahrscheinlich in einem bestimmten Verhältnis zur klinischen Wirksamkeit steht. Der zu erwartende klinische Erfolg neuer Präparate läßt sich daher mit unserer Methode auf recht einfache Weise schätzen.

Zum anderen ist es gut denkbar, daß Analgetica gefunden werden, deren Wirkungsgebiet im Gegensatz zu den bisherigen Mitteln in der Peripherie liegt (wie etwa die Lokalanästhetica). Diese Mittel müssen dann speziell den exteroceptiven Schmerz beeinflussen und wären im Experiment gut zu testen. Eine sehr deutliche und konstante Änderung der Schmerzschwelle müßte also, nach den hier vorgetragenen Hypothesen, als Hinweis auf eine - zum mindesten teilweise - periphere Wirkung aufgefaßt werden. Die geschilderte Methode kann so auch einer allgemein pharmakologischen Fragestellung nützlich sein.

Der erste, der meines Wissens daran dachte, psychische Phänomene messend zu betrachten, war Maupertuis, ein französischer Physiker und Philosoph der Aufklärung (1698 - 1759). Er überlegte in seinem "Essai de Philosophie morale", wie die Frage nach dem Überwiegen

von Lust und Unlust im menschlichen Dasein auf eine wissenschaftliche Basis gestellt werden könne: dabei geht Maupertuis von einer bestimmten Definition Lust - Unlust aus, die er derart zu fassen sucht, daß aus ihr unmittelbar die Möglichkeit entspringt, jeder von beiden einen bestimmten Größenwert zuzuordnen und sie dadurch numerisch vergleichbar zu machen. "Wie die Erkenntnis der physikalischen Welt darauf beruht", schreibt Maupertuis (26), "daß es uns gelingt, qualitative Unterschiede auf quantitative Unterschiede zurückzuführen, so gilt das Gleiche auch für psychische Erscheinungen. Auch hier darf uns die Heterogenität, die die Inhalte in unmittelbarem Erleben aufweisen, nicht daran hindern, sie als begrifflich homogen anzusehen. Denn so mannigfältig die Begriffe von Lust und Unlust sind, so eignet ihnen doch insofern ein Gemeinsames, als jeder von ihnen eine bestimmte Intensität und eine bestimmte Dauer besitzt. Gelingt es, diese beiden Dinge der Messung zu unterwerfen, so können wir eine Relation aufstellen, dergemäß der Größenwert des Ganzen sich als abhängig erweist, so wäre der Weg zur Lösung gefunden."

Nun, wir wollten weder Lust noch Unlust messen, doch wir versuchten etwas Ähnliches. Ein psychophysisches Phänomen, wie es der Schmerz ist, sollte der quantitativen Beobachtung zugänglich gemacht werden.

Die Lösung dieser Aufgabe wäre bei der Fülle neuer Medikamente sehr wünschenswert. - Ich hoffe, der hier vorgetragene Versuch erscheint dem Leser nicht ebenso aussichtslos wie Maupertuis' wackeres Unternehmen, Lust und Unlust numerisch zu erfassen.

Literatur

- 1 ADRIAN, E.D. Pain and its problems, I. The physiology of pain. Practitioner 158, 1947
- 2 ANDREWS, H.L. The effect of opiates on the pain threshold in post-addicts. J. clin. Invest. 22, 1943
- 3 - " - Skin resistance changes and measurements of pain threshold. J. clin. Invest. 22, 1943
- 4 ARISTOTELES Nikomachische Ethik X,2
- 5 AUERSPERG, A. Wesen und Formen des Schmerzes, "Die Therapie-woche", 1959/60, Heft 4
- 6 - " - Schmerz und Schmerzhaftigkeit. Springer Verlag, 1963
- 7 AUERSPERG, A., SILVA, B. und AIDAR, O. A sensacao de facada como resposta est ereoti pada as exitacoes co peritoneo. Arch. Neuro - psiquiat. 7, 1949
- 8 AUGUSTINUS, A. Implic. sup. Gent. ad litt., lib. XII, cap.24
- " - De civ. Dei, lib. XIV, cap.8
- 9 BEECHER, H.K. Pain in men wounded in battle. Ann. Surg. 123, 1945
- 10 - " - Screening of analgetics in animals. Drug Addiction and Narcotics Bull., Jan. 21, 1952
- 11 - " - The powerful placebo. J. Amer. med. Ass. 159, 1955
- 12 - " - The subjective response and reaction to sensation. Amer. J. Med. 20, 1956
- 13 - " - Evidence for increased effectiveness of placebos with increased stress.
- 14 - " - Relationship of significance of wound to the pain experienced. J. Amer. med. Ass. 161, 1956
- 15 - " - The measurement of pain. Pharmacol. Rev. 9, 1957
- 16 - " - Arbeitshypothesen bei Untersuchungen über den Schmerz und andere subjektive Reaktionen des Menschen. Methodik der Information in der Medizin, Bd. 1, Heft 2, April 1962
- 17 --, Keats, A., MOSTELLER, F. and LASAGNA, L. The effectiveness of oral analgetics (morphine, codeine, acetylsalicylic acid) and the problem of placebo "reactors" and "non reactors". J. Pharmacol. 109, 1953

- 18 BEKESY, G. v. Über die Empfindlichkeit des stehenden und sitzenden Menschen gegen sinusförmige Erschütterungen. Akust. Z. 4, 316, 1939 b
- 19 - " - Similarities between hearing and skin sensations. Psychol. Rev. 66, 1-22, 1959 c
- 20 BENJAMIN, F.B. Proc. Soc. Exptl. Biol., Med 101, 1959
- 21 BENJAMIN, F.B. and IVY, A.C. Elektroencephalographic changes associated with painful and non - painful peripheral stimulation. Proc. Soc. exp. Biol., N.Y. 72, 1949
- 22 --, and HELVY, W.M. Jontophoresis of Potassium for experimental Determination of Pain Endurance in man. proc. of the Soc. for Med., New York, Juli 1964
- 23 BISHOP, G.H. Personal communication to H.K. Beecher, Letter of Aug. 6., 1956
- 24 BUJTENDIJK, F.J.J. Über den Schmerz. Hans Huber, Bern, 1948
- 25 CAPPS, J.A. An experimental and clinical study of pain in the pleura, pericardium and peritoneum. New York, Mac Millan Co., 1932
- 26 CASSIRER, E. Die Philosophie der Aufklärung. Tübingen, 1932
- 27 CHAPMAN, W.P., HERRERE, R. and JONES, C.M. A comparison of pain produced experimentally in lower esophagus, common bile duct, and upper small intestine with pain experienced by patients with disease of biliary tract and pancreas. Surg. Gynec. Obstet. 89, 1949
- 28 --, and JONES, C.M. Variations in cutaneous and visceral pain sensitivity in normal subjects. J. clin. Invest. 23, 1944
- 29 --, ROSE, A.S. and SOLOMON, H.C. Measurements of heat stimulus producing motor with drawal reaction in patients following frontal lobotomy. Proc. Ass. Res. nerv. Dis. 27, 1948
- 30 CLAUSEN, J., GJESVIKA, A. and URDAL, A. Changes in galvanic skin resistance as Indication of pain threshold. J. gen. Psychol. 49, 1953
- 31 --, and KING, H.E. Determination of the pain threshold on untrained subjects, J. Psychol. 30, 1950
- 32 DAVIS, H. Some principles of Sensory Receptor action. Physiol. Rev. 41, 1961

- 33 DOUGLAS, W.W. and RITCHIE, J.M. The sensory functions of the non myelinated afferent nerve fibres from the skin. Siba foundation Study Group No. 1 (1959)
- 34 v.FREY, M. Versuche über schmerzerregende Reize. Z.Biol. 76, 1922
- 35 FURER, M. and HARDY, J.D. The reaction to pain as determined by the galvanic skin response. Proc. Ass. Res. nerv. Dis. 29, 1950
- 36 GAENSLER, E.A. Quantitative determination of the visceral pain threshold in man. Characteristics of visceral pain, effect of inflammation and analgesics on the threshold and relationship of analgesia to visceral spasm. J.clin. Invest. 30, 1951
- 37 GALLETTI, R., MERRA, M. Sperimentale 110, 1960 and VECCHIET, L.
- 38 GESTNER, H. Statistische Untersuchungen über den Wechselstromwiderstand der menschlichen Haut im Tonfrequenzbereich, Pflügers Archiv ges. Phys. 250 (1948)
- 39 GOETZL, F.R. The experimental evidence for analgesic Properties of antipyretic drugs. Permanente Fdn. med. Bull. 4, 1946
- 40 GOLDSCHIEDER, A. Schmerz, in: Handbuch der normalen und path. Physiol. mit Berücksichtigung der exper. Pharmakol. A.Bethe, G.v.Bergmann, G.Emden und A.Ellinger, Springer Verlag, Berlin, 1926
- 41 GORDON, G., LANGREN, S. Journal of Physiol. 158, 1961
- 42 HARDY, J.D. and CATELL, M. Measurement of pain threshold raising action of aspirin, codeine and merperidine (Demerol). Fed. Proc. 9, 1950
- 43 HARDY, J.D., WOLFF, H.G. and GOODELL, H. Studies on pain. A new method for measuring pain threshold: observations on spatial summation of pain. J.clin. Invest. 19, 1940
- 44 - " - Studies on pain: discrimination of differences in intensity of a pain stimulus as a basis of a scale of pain intensity. J. clin. Invest. 26, 1947
- 45 - " - Studies on pain: an investigation of some quantitative aspects of the dol scale of pain intensity. J. clin. Invest. 27, 1948
- 46 - " - The influence of skintemperature upon the pain threshold as evoked by thermal radiation. Science 114, 1951

- 47 HEGEL, G.V.F. Enzyklopädie der philosophischen Wissenschaft.
- 48 HENSEL, H. Spezifische und unspezifische Rezeptorfunktion peripherer Nervenendigungen. Vortrag, gehalten anlässlich der 27. Tagung der Deutsch. Phys. Gesellschaft in Zürich am 14. Mai 1961
- 49 HILL, H.E.,
FLANARY, H.G.,
KORNETSKY and
WIKLER, A. Relationship of elektrically induced pain to the amperage and the wattage of shock stimuli. J.clin. Invest. 31, 1952
- 50 JIRASEK, A. Die Chirurgie des Schmerzes. Verlag der tschechoslowakischen Akademie der Wissenschaften und Artia. 1959
- 51a KANT, I. Anthropologie in pragmatischer Hinsicht. Königsberg 1800
- 51b - " - Von der Macht des Gemüts durch den bloßen Vorsatz seiner krankhaften Gefühle Meister zu sein. Reclam, Leipzig, 1941
- 52 KEATS, A.S.,
BEECHER, H.K. and
MOSTELLER, F.C. Measurement of pathological pain in distinction to experimental pain. J. appl. Physiol. 1, 1950
- 53 KEIDEL, W.D. Spezielle Physiologie der Nociception. Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten (Jadassohn), Ergänzungswerk I, Band 3, Teil 1963
- 54 KELLER, P. Elektrophysiologie der Haut. Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten (Jadassohn) Ergänzungswerk I, Band 3, Teil 1963
- 55 KRAUSE, R.A.,
STORZ, H. und
VOELKEL, A. Gleichstrommessungen an der menschlichen Haut, Z.ges.exp.Med. 121 (1953)
- 56 KUGELBERG, E. An electromyographic study of the nociceptive reflexes of the lower limb.
- 57 LANDAU W. mündliche Mitteilung über neuere Arbeiten Weddells in Saint Louis
- 58 LANDAU, W. and
BISHOP, G.H. Pain from dermal, periosteal and fascial endings and from inflammation. Electrophysiological study employing differential nerve blocks. Arch. Neurol. Psychiat., Chicago 69, 1953
- 59 LEIBNIZ, G.W. Theodice I, 31. Die kirchliche Dogmatik III Frhr. v.
- 60 LEWIS, T. Pain. New York, Mac Millan Co., 1942

- 61 LOCKE, J. Abhandlung über den menschlichen Verstand.
- 62a LOEWENSTEIN, W.R. Modulations of cutaneous mechanoreceptors by synpathetic stimulation, Journ. Physiol. 132 (Lond.), 1956
- 62b - " - Excitation and changes in adaptation by stretch in mechanoreceptors, J.Physiol. 133 (Lond.), 1956
- 63 - " - On the specifity of sensory receptor, Journal Neurophysiol. 24 (1961)
- 64 MÜLLER-LIMMROTH, W. Ergebnisse einer Prüfung der analgetischen Wirkung von Octadon im Vergleich zu der verschiedener Pharmaka mit Hilfe von Algo-pupillometrie nach Müller - Limmroth. Wissen und Praxis, Heft 26, Juli 1962
- 65 MUELLER, E.E., LOEFFEL, R. and Mead, S. Skin impedance in relation to pain threshold testing by electrical means. J.appl. Physiol. 5, 1953
- 66 NIETZSCHE, F. Der Wille zur Macht. Fragment 699
- 67 ORMEA, F. Über die Beziehung zwischen Rezeptoren und Lokalisation der Hautempfindlichkeit, Minerva dermat. 31 (Torino), 1956
- 68 SAUERBRUCH, F. und WENK, H. Wesen und Bedeutung des Schmerzes. Äthenäum Verlag, 1961
- 69 SPINOZA, B. Ethica III. 11
- " - The philosophy of Spinoza. Carlton Home, New York, 1927
- 70 STRUPPLER, A. Neurophysiologische Betrachtungen zum Schmerz. Münchner Med. Wochenzeitschrift, Nr. 46, 1962
- 71 STUMPF, K. Über Gefühlsempfindungen. Zeitschrift für Psychologie und Physiologie der Schmerzorgane, Bd. 44, S. 1
- 72 SWEET, W.H. Pain: Chap. 19, Handbook of Physiology Sect. 1, Vol. 1. Neurophysiology, Washington, 1959
- 73 THOMAS v.AQUIN Summa theologica
- 74 VOLTAIRE Oevre complète, Physique; 1768
- 75 WALSH, F.M.R. Brain 80 (1957)
- 76 WEDDELL, G. Cutaneous Innervation "Advances in Biology of Skin", Pergamon Press, 1960
- 77 WEDDELL and S. MILLER Cutaneous sensibility. Ann. Rev. of Physiol., Palo Alto 24, 1962

- 78 WEDDELL, PALMER, E. and TAYLOR, D. The significance of the peripheral anatomical arrangements of the nerves which serve pain and itch. Ciba foundation, Study Group No 1, London, 1959
- 79 WHITE, J.C., SWEET, W.H. Pain, its mechanisms and neurosurgical control, Charles C. Thomas, Springfield 1955
- 80 WOLFF, H.G. and WOLF, S. Pain. Thomas, Springfield, Ill. 1951
- 81 WOOLARD, H.H., WEDDELL, G., HARPMAN, J.A. Observations on the neurohistological basis of cutaneous pain. J.Anat. 74 (Lond.) 1940
- 82 ZOTTERMANN, Y. Touch, pain, tickling; an electrophysiological investigation on cutaneous sensory nerves. J.Physiol. 95 (1939)

LEBENS LAUF

Am 16. März 1938 wurde ich als Sohn des Polizeibeamten Karl Birnberger und seiner Frau Hedwig in München geboren. Ab 1941 lebte meine Mutter mit meiner zwei Jahre jüngeren Schwester und mir wegen des Krieges im Landkreis Mühldorf. Dort besuchte ich auch die erste Klasse der Volksschule. Nach Beendigung des Krieges zog meine Familie wieder nach München, wo ich im August 1959 die Aufnahmeprüfung in das Wilhelms - Gymnasium bestand. An dieser Schule erhielt ich im Juli 1958 auch das Abiturzeugnis.

Im Herbst des gleichen Jahres begann ich an der Universität in München das Studium der Medizin. An dieser Universität legte ich nach zwei Semestern das Vorphysikum, nach fünf Semestern das Physikum und schließlich am 22. Dezember 1964 das Staatsexamen ab. Im achten Semester wurde ich in die Studienstiftung des deutschen Volkes aufgenommen.

Meine erste Medizinalassistentenstelle trat ich am ersten Mai 1965 in der Chirurgischen Universitätsklinik in München an.

